

УДК 616-053.2.43/.45:616-007.21-036

Особливості клінічного перебігу соматотропної недостатності, що виникла в дитячому віці, у молодих дорослих

О.В. Большова,
О.А. Вишневська,
О.Я. Самсон,
Т.О. Ткачова

ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України»

Резюме. У статті наведено результати власних спостережень хворих віком 23-34 роки з соматотропною недостатністю, що виникла в дитячому віці. Виявлено негативний вплив довготривалого дефіциту гормону росту на клінічний стан хворих та на метаболічні і гормональні показники. Зокрема знайдено суттєві порушення в системі гормон росту/ростові фактори та в ліпідному спектрі. Наші дані підтверджують, що пацієнти з дефіцитом гормону росту знаходяться в групі ризику щодо виникнення раннього атеросклерозу та серцево-судинної патології. Обґрунтована доцільність пролонгації/поновлення терапії препаратами рекомбінантного гормону росту в молодих дорослих із підтвердженою соматотропною недостатністю. Надано опис двох клінічних випадків.

Ключові слова: соматотропна недостатність, молоді дорослі, гормон росту, інсулінподібний фактор росту-1, ліпідний обмін, терапія рекомбінантним гормоном росту.

Соматотропна недостатність (дефіцит гормону росту, ДГР) може виникати як у дорослому, так і в дитячому віці та проявлятися як в ізольованій, так і в сполученій із дефіцитом інших гіпофізарних гормонів формі.

Єдиним патогенетичним засобом терапії ДГР є застосування препаратів рекомбінантного гормону росту (рГР). Численними експериментальними та клінічними дослідженнями доведена висока ефек-

тивність та безпечність такого лікування як у дітей, так і дорослих, хворих на ДГР [1,2]. Відсутність терапії рГР призводить не тільки до різкого відставання в рості, а й до порушення кісткового метаболізму, ліпідного обміну, підвищує масу жирової тканини, впливає на інсулінорезистентність тощо. Дефіцит гормону росту асоціюється зі значним підвищенням ризику розвитку серцево-судинної патології, дисліпідемії, ранньою інвалідизацією та смертністю. В Україні хворі з підтвердженою соматотропною недостатністю безкоштовно забезпечуються препаратами рГР до досягнення 18-річного віку. Після цього віку практично всі хворі припиняють лікування, що призводить до різкого погір-

* адреса для листування (Correspondence): ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України», вул. Вишгородська, 69, м. Київ, 04114, Україна. e-mail: zdovado@ukr.net

Клінічний випадок

шення як соматичного, так і психологічного стану пацієнтів. Крім того, існує значна кількість хворих, які з різних причин взагалі ніколи не отримували лікування рГР у дитячому або підлітковому віці.

Упродовж останнього року під нашим наглядом перебувало 12 пацієнтів (8 чоловіків і 4 жінки) віком 23-34 роки з ДГР, що був діагностований у дитинстві (у 10 хворих встановлено множинний дефіцит гормонів аденогіпофіза) [3,4]. Крім значного відставання в рості (ступінь нанізму, 12 пацієнтів) та статевому розвитку (у 10 пацієнтів) встановлено різке зниження викиду ГР (0,05-0,06 нг/мл) при проведенні функціональних проб (з інсуліном або клонідином). Наявність соматотропної недостатності підтверджувалась різким зниженням рівня ІФР-1 у крові (від <25,0 до 90,4 мкг/л); SDS ІФР-1 становив від мінус 8,46 до мінус 4,13 (при референтних значеннях ± 2 SDS). Рівні ІФР-ЗБ-3 в крові хворих також були значно зниженими і знаходились у межах від 1,12 мг/л до 2,93 мг/л; SDS ІФР-ЗБ-3 становив від мінус 7,56 до мінус 2,85. Тільки у двох пацієнтів рівень тригліцеридів знаходився в межах норми (<2,26 ммоль/л), у решти хворих цей показник був підвищеним. В усіх хворих зафіксовано підвищення рівня ліпопротеїдів низької щільності (ЛПНЩ) >2,59 ммоль/л, а рівень ліпопротеїдів високої щільності (ЛПВЩ) не перевищував 1,16 г/л (референтні значення >1,45 г/л). У багатьох хворих спостерігалось незначне підвищення рівня аполіпопротеїнів В (за нормальних показників рівнів аполіпопротеїнів А1), та підвищення рівня С-реактивного білка ($\geq 5,0$ мг/л).

Високий рівень ЛПНЩ та знижений рівень ЛПВЩ, підвищений рівень загального холестерину, порушення співвідношення АроА-1/АроВ, високий рівень С-реактивного білка визнані як фактори ризику серцево-судинних захворювань[5].

Таким чином, у більшості молодих дорослих із соматотропною недостатністю, які не отримували лікування препаратами рГР, на тлі різкого зниження стимульованого викиду ГР, низьких рівнів ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 встановлені суттєві зміни з боку показників ліпідного обміну. Порушення ліпідного обміну можуть розглядатися як наслідок довготривалого існуючого важкого дефіциту ГР.

Наводимо результати клінічних спостережень за пацієнтами з ізольованою соматотропною недостатністю та множинною недостатністю аденогіпофіза, які в дитинстві не отримували адекватної замісної терапії препаратами рГР.

Хвора Т., 31 рік (фото 1), звернулася до клініки зі скаргами на низький зріст, відсутність вторинних статевих ознак, підвищену втомлюваність. Наро-

дилась від 1-ї вагітності з токсикозом, 1-х патологічних пологів (пологова травма, перелом ключиці та плеча). Маса та довжина при народженні невідомі. Зріст матері 160 см, зріст батька невідомий. У сім'ї – єдина дитина. Часто хворіла на ГРВЗ, перенесла епідемічний паротит. Затримку в рості та фізичному розвитку помітили в 10-річному віці. Діагноз «гіпофізарний нанізм» був встановлений тільки у 12-річному віці. Лікування не приймала. У віці 16 років звернулася вперше до відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України». При обстеженні діагноз соматотропної недостатності був підтверджений, пацієнтці була рекомендована терапія препаратами рГР, яку вона не отримувала. У віці 25 років у хворої був визначений дифузний зоб 2 ст., із приводу чого вона отримувала йодомарин та левотироксин у дозі 50 мкг/добу. Замісну терапію статевими стероїдами не отримувала. Незаміжня. Не працює.

При зверненні до клініки скаржить на загальну слабкість, біль в області серця, втомлюваність, низький зріст, відсутність менструацій. Встановлено наявність у хворої множинної недостатності гормонів аденогіпофіза.

При клінічному обстеженні: зріст 139,7 см (відповідає 10-річному віку), відставання в рості становить мінус 3,6 SD, маса тіла 43,3 кг, ІМТ 22,2 кг/м². Шкіра бліда, суха. Тонус усіх груп м'язів знижений. Щитоподібна залоза дифузно збільшена до 2 ступеня. Артеріальний тиск 124/86 мм. рт. ст. Серцева діяльність ритмічна, тони серця приглушені. ЧСС – 65 уд./хв. У легенях везикулярне дихання, частота 20/хв. Внутрішні органи без патології. Вторинні статеві ознаки Ах1Р1Ма1, менструації відсутні.

При лабораторному обстеженні визначено зниження рівня гемоглобіну до 12,9 г/дл (норма 13,5-17,5 г/дл), підвищення рівня лужної фосфатази до 1,85 мкат/л (норма 0,58-1,74 мкат/л). Ліпідограма:



Фото 1.

Таблиця 1. Біохімічні та гормональні показники хворої Т., 31 рік, із множинною недостатністю гормонів аденогіпофіза до та на тлі лікування препаратом рГР

Показники	До призначення рГР	На тлі лікування
Альбумін (N 39,7-49,4 г/л)	48,2	47,3
Кальцій (N 2,09-2,54 ммоль/л)	2,47	2,49
АЛТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,25	0,76
АСТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,44	0,64
ІФР-1 (мкг/л)	<25,0	<25,0
SDS ІФР-1	<-8,46	<-8,46
ІФР-3Б-3 (мг/л)	1,15	1,47
SDS ІФР-3Б-3	-7,77	-6,06
Кортизол (N 171,0-536,0 нмоль/л)	171,9	241,7
Інсулін (N 20-144 пмоль/л)	48,5	58,7
Холестерин загальний (N<5,18 ммоль/л)	4,09	3,77
ЛПНЩ (N<2,59 ммоль/л)	2,77	2,37
ЛПВЩ (N >1,45 ммоль/л)	1,16	1,12
Аполіпопротеїн А 1 (N 1,05-1,75 г/л)	1,35	1,47
Аполіпопротеїн В (N 0,6-1,6 г/л)	0,66	0,96
Лужна фосфатаза (N 0,58-1,74 мкат/л)	1,85	2,27

підвищений рівень ЛПНЩ до 2,77 ммоль/л (норма <2,59 ммоль/л), знижений рівень ЛПВЩ до 1,16 ммоль/л (норма >1,45 ммоль/л). С-реактивний білок – 6,32 мг/л (референтні значення <5,0 мг/л).

Гормональні показники: рівень ІФР-1 <25,0 мг/л, SDS ІФР-1 менше мінус 8,46, рівень ІФР-3Б-3 становить 1,15 мг/л, SDS ІФР-3Б-3 становить мінус 7,77. На тлі прийому 50 мкг левотироксину рівень ТТГ у крові становить 1,45 мОД/л (норма 0,4-3,77 мОД/л), $T_{4\text{вільн}}$ – 15,6 пмоль/л (референтні значення 12,8-20,4 пмоль/л). Рівні гонадотропінів знижені: ЛГ крові – 0,3 мОД/мл, ФСГ – 0,9 мОД/мл.

При проведенні стимуляційної проби з інсуліном встановлено значний дефіцит гормону росту: фон – 0,05 нг/мл, максимальне значення піка ГР на 60 хв – 0,07 нг/мл при рівні глікемії 1,74 ммоль/л.

ЕКГ: гіпертрофія лівого шлуночка, ознаки значних метаболічних порушень.

ЕхоЕКГ: клапанні структури серця без змін. Порожнини серця не збільшені, стінки не ущільнені, скороченість лівого шлуночка задовільна.

Рентген-вік відповідає 13-14 рокам.

МРТ гіпофіза з контрастом: ознаки гіпоплазії гіпофіза.

Огляд окуліста: диск зорового нерва блідо-рожевий, контури чіткі; артерії та вени нормального калібру.

Хворий було призначено препарат рГР у дозі 0,003 мг/кг/доб. Через 3 міс. після початку лікування було зафіксовано зниження рівня ЛПНЩ, холестерину, незначне підвищення рівнів лужної фосфатази, ІФР-3Б-3, АЛТ та АСТ. Рівень ЛПВЩ залишився зниженим (табл. 1). Рівень С-пептиду

в крові нормалізувався та знаходився в межах норми – 0,73 мг/л. На тлі лікування рГР пацієнтка відмічала значне покращання самопочуття, підвищення працездатності.

Хворий Г.І., 27 років (фото 2), звернувся до відділу дитячої ендокринної патології ДУ «Інститут ендокринології та обміну речовин ім. В.П. Комісаренка НАМН України» зі скаргами на періодичний біль у ділянці серця, частий головний біль, втомлюваність, зниження працездатності, слабкість. Встановлено наявність ізольованої соматотропної недостатності. З анамнезу життя відомо, що пацієнт народився від 1-ї нормальної вагітності, 1-х нормальний пологів. Маса тіла при народженні становила 3200 г., довжина – 52 см. Батьки задовільного росту, у сім'ї – єдина дитина. Ранній психомоторний розвиток без особливостей, хворів на вітряну віспу, краснуху. Суттєве відставання в рості помітили в препубертатному віці, був встановлений діагноз «Гіпофізарний нанізм». Лікування препаратами гормону росту приймав протягом 1 року 3 міс. у віці 25 років із хорошим ефектом. Впродовж останнього року гормональної замісної терапії не приймав, відмічає значне погіршення самопочуття. Працює, не одружений, дітей не має.

При клінічному обстеженні: зріст 160 см (відставання в рості мінус 2,26 SD), маса тіла 59 кг. ІМТ становить 23,04 кг/м². Окружність талії 86 см, окружність стегон 93 см. Шкіра звичайного кольору та вологості. Щитоподібна залоза не збільшена. Межі серця не змінені, тони приглушені, ритм правильний, ЧСС-74 уд/хв, артеріальний тиск 100/60 мм. рт. ст. У легенях везикулярне дихання, частота 20/хв. З боку внутрішніх органів патології не визначено. Вторинні статеві ознаки відповідають 3 ст. за Таннером.

Лабораторне обстеження: незначне підвищення в крові рівня альбумінів до 51,7 г/л (референтні значення 39,7-49,4 г/л), зниження рівня хлору до 95,4 ммоль/л (референтні



Фото 2.

Клінічний випадок

значення 98,0-107,04 ммоль/л). На тлі нормально-го рівня холестерину крові – 4,46 ммоль/л (норма <5,18 ммоль/л) та аполіпопротеїну А1 – 1,28 г/л (норма 1,05-1,75 г/л) і аполіпопротеїну В – 0,88 г/л (норма 0,6-1,4 г/л) встановлено наявність підвищеного рівня ЛПНЩ до 2,90 ммоль/л (норма <2,59 ммоль/л) та зниженого рівня ЛПВЩ до 1,150 ммоль/л (норма >1,45 ммоль/л). С-реактивний білок – 5,57 мг/л (референтні значення <5,0 мг/л).

Гормональні показники: рівень ІФР-1 у крові становив 61,4 мкг/л, SDS ІФР-1 < мінус 4,13; рівень ІФР-ЗБ-3 становив 2,180 мг/л, SDS ІФР-ЗБ-3 – мінус 4,43. Рівень ТТГ та тиреоїдних гормонів у крові знаходились у межах норми: ТТГ – 1,95 мОД/л (референтні значення 0,4-3,77 мОД/л), $T_{4\text{вільн}}$ – 17,95 пмоль/л (референтні значення 12,8-20,4 пмоль/л), $T_{3\text{вільн}}$ – 5,65 пмоль/л (референтні значення 3,1-6,8 пмоль/л). Виявлено значно підвищений рівень інсуліну крові – до 189,6 пмоль/л (референтні значення 20,0-144,0 пмоль/л). Рівень загального тестостерону в крові 4,99 нг/мл.

При проведенні функціональної проби з інсуліном встановлено вкрай низький пік викиду гормону росту (фон 0,05 нг/мл, максимальне значення піка – 0,49 нг/мл на 60-й хвилині при рівні глікемії 1,28 ммоль/л).

Огляд окуліста: диск зорового нерва блідо-рожевий, контури чіткі; артерії та вени нормального калібру.

ЕКГ: перевага активності лівого шлуночка. Ознаки незначних дистрофічних змін міокарда.

Таблиця 2. Біохімічні та гормональні показники хворого Г., 27 років, з ізольованою соматотропною недостатністю до та на тлі лікування рГР

Показники	До призначення рГР	На тлі лікування рГР
Альбумін (N 39,7-49,4 г/л)	51,7	56,0
Кальцій (N 2,09-2,54 ммоль/л)	2,53	2,65
АЛТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,32	0,41
АСТ (N 0,17-0,58 мкат/л)	0,41	0,41
ІФР-1 (мкг/л)	61,4	186,00
SDS ІФР-1	4,13	0,04
ІФР-ЗБ-3 (мг/л)	2,18	3,72
SDS ІФР-ЗБ-3	-4,43	-1,84
Кортизол (N 171,0-536,0 нмоль/л)	381,5	264,4
Інсулін (N 20,0-144,0 пмоль/л)	189,6	27,2
Холестерин загальний (N <5,18 ммоль/л)	4,46	4,31
ЛПНЩ (N <2,59 ммоль/л)	2,9	2,71
ЛПВЩ (N >1,45 ммоль/л)	1,15	1,05
Аполіпопротеїн А1 (N 1,05-1,75 г/л)	1,28	1,38
Аполіпопротеїн В (N 0,6-1,4 г/л)	0,88	0,89
Лужна фосфатаза (N 0,58-1,74 мкат/л)	1,23	1,75
Фосфор (N 0,87-1,45 ммоль/л)	1,01	1,56

Подовження інтервалу QT.

ЕхоЕКГ: клапанні структури серця без змін. Порожнини серця не збільшені, стінки не ущільнені, скороченість лівого шлуночка задовільна. ФВ=60%.

За даними МРТ патології структур головного мозку не виявлено.

Рентген – вік дефінітивний.

Хворому був призначений препарат рГР у дозі 0,003 мг/кг/добу щоденно підшкірно ввечері. Через 3 міс. на тлі терапії відбулося значне підвищення в крові рівнів ІФР-1 до 186,0 мкг/л (SDS ІФР-1 становив 0,04), підвищення рівнів ІФР-ЗБ-3 до 3,72 мг/л (SDS ІФР-ЗБ-3 становив мінус 1,84); рівнів альбуміну до 56,0 г/л (норма 39,7-49,4 г/л), кальцію – до 2,65 ммоль/л (норма 2,09-2,54 ммоль/л), фосфору – до 1,56 ммоль/л (норма 0,87-1,45 ммоль/л), лужної фосфатази до 1,75 мкат/л. Спостерігалася нормалізація рівня інсуліну крові – до 27,2 пмоль/л (норма 20,0-144,0 пмоль/л) та зниження рівня ЛПНЩ до 2,71 ммоль/л (референтні значення <2,59 ммоль/л) (табл. 2). Рівень С-реактивного білка в крові нормалізувався та становив 1,58 мг/л.

Таким чином, під нашим наглядом знаходились молоді дорослі, в яких соматотропна недостатність була діагностована в дитячому віці, однак хворі не отримували відповідної замісної терапії препаратами рекомбінантного гормону росту. Тривалий дефіцит гормону росту в таких пацієнтів призводить до різкого погіршення самопочуття, зниження працездатності, швидкої втомлюваності, проблем із серцево-судинною системою. Крім того, зберігаються суттєві зміни з боку соматотропної функції гіпофіза (вкрай низькі значення ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 в крові) і поглиблюються патологічні зміни в ліпідному спектрі (підвищений рівень ЛПНЩ та зниження рівня ЛПВЩ тощо), підвищуються показники С-реактивного білка, що є визнаними факторами ризику розвитку серцево-судинної патології. Гормон росту – головний регулятор постнатального росту, що має важливий вплив на метаболізм, зокрема ліпідів. ГР стимулює ліполіз незалежно від ІФР-1, посилює окислення ліпідів, зменшує жирову масу.

У той час, як ріст-стимулюючий ефект має обмежений термін дії, метаболічна та кардіоваскулярна дія системи ГР/ІФР-1/ІФР-ЗБ-3 продовжується все життя [6]. Патологічно високий або патологічно низький рівень ІФР-1 однаково шкідливо впливають на серцево-судинну систему. Підтверджено складні взаємовідносини між системою ГР/ІФР-1 та серцево-судинною системою [7]. У багатьох хворих спостерігається гіперінсулінемія, надлишкова

маса тіла, зміни з боку ЕКГ.

Призначення терапії препаратами рГР призводить до значного покращання самопочуття та якості життя хворих, зниження показників ЛПНЩ, зниження рівнів С-реактивного білка. У значної кількості хворих на тлі лікування рГР підвищуються показники ІФР-1 та ІФР-ЗБ-3 в крові.

Наведені спостереження свідчать про необхідність пролонгації/поновлення терапії препаратами рГР хворих, які з дитинства мають дефіцит гормону росту, і після досягнення 18-річного віку з метою запобігання прогресу атеросклерозу та ранньої серцево-судинної патології, збереження працездатності та покращання якості життя хворих.

Список використаної літератури

1. Kemp S.F., Frindik J.P. // Drug Des Devel Ther. 2011, 5, 411-419.
2. Bell J., Parker K.L., Swinford R.D. et al. // J. Clin. Endocrinol. Metab. 2010, 95, 1, 167-177.
3. Большова О.В., Ткачова Т.О. // Междунар. журн. пед., акуш. и гинекол. 2013, 4, 1, 16. (Bolshova O.V., Tkachova T.O. // Int. J. Ped. Obstet. Gynecol., 2013, 4, 1, 16.
4. Ткачова Т.О., Большова О.В. // Укр. журн. дит. ендокринолог. 2013, 2, 77. (Tkachova T.O., Bolshova O.V. // Ukr. J. Ped. Endocrinol. 2013, 2, 77.
5. Kones R. // Drug Des. Devel. Ther. 2011, 5, 325-380.
6. Oliveira C.R., Meneguz-Moreno R.A., Aguiar-Oliveira M.H., Barreto-Filho J.A. // Arq. Bras. Cardiol. 2011, 97, 5, 434-439.
7. Andreassen M., Faber J., Kjaer A. et al. // Pituitary. 2011, 14, 1, 1-10.

(Надійшла до редакції 31.01.2014)

Особенности клинического течения соматотропной недостаточности, возникшей в детском возрасте, у молодых взрослых

Е.В. Большова, О.А. Вишневская, О.Я. Самсон, Т.О. Ткачова

ГУ «Институт эндокринологии и обмена веществ им. В.П. Комиссаренко НАМН Украины»

Резюме. В статье представлены результаты собственных наблюдений за больными в возрасте 23-34 лет с соматотропной недостаточностью, которая возникла в детском возрасте. Показано

негативное влияние длительного дефицита гормона роста на клиническое состояние пациентов и на метаболические и гормональные показатели. В частности, установлены существенные изменения со стороны системы гормон роста/ростовые факторы, липидного спектра. Наши данные подтверждают, что пациенты с дефицитом гормона роста находятся в группе риска по развитию раннего атеросклероза и сердечно-сосудистой патологии. Обоснована целесообразность пролонгации/возобновления терапии препаратами рекомбинантного гормона роста у молодых взрослых с подтвержденной соматотропной недостаточностью. Приведено описание двух клинических случаев.

Ключевые слова: соматотропная недостаточность, молодые взрослые, гормон роста, инсулинподобный фактор роста-1, липидный спектр, терапия рекомбинантным гормоном роста.

Peculiar properties of clinical course of somatotrophic deficiency appeared in childhood in young adults

O.V. Bolshova, O.A. Vyshnevskaya, O.Ya. Samson, T.O. Tkachova

State Institution «V.P. Komisarenko Institute of Endocrinology and Metabolism, Natl Acad. Med. Sci of Ukraine»

Summary. We present in this article the results of our follow-up to patients aged 23-34 years with childhood onset GH deficiency. It has been shown the negative influence of long-term GH deficiency on clinical features, and metabolic and hormonal indices. Serious alterations in GH/IGF-1/IGF-BP-3 axis and lipid profile have been established. Our findings confirm that GH-deficient patients are at risk of premature atherosclerosis and cardiovascular pathology. The advisability of prolongation/renewal of recombinant GH therapy for young adults with confirmed GH-deficiency was proved. Two clinical cases were described.

Keywords. Growth hormone deficiency, young adults, growth hormone, insulin-like growth factor-1, lipid metabolism, recombinant growth hormone therapy.